

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑪ DE 3401911 A1

⑲ Aktenzeichen: P 34 01 911.1
⑳ Anmeldetag: 20. 1. 84
㉑ Offenlegungstag: 1. 8. 85

⑥ Int. Cl. 4:
C07 D 237/14
C 07 D 403/08
C 07 D 403/10
C 07 D 405/08
C 07 D 405/10

DE 3401911 A1

⑦ Anmelder:

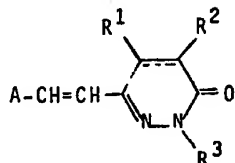
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑧ Erfinder:

Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Prop,
Gerrit, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Borbe,
Harald O. Dipl.-Biol. Dr., 5000 Köln, DE; Uhlendorf,
Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 5042 Erftstadt, DE

④ Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I



sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 3401911 A1

20.01.84

z

3401911

1

5

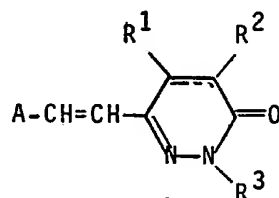
10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyrida-
zinone sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

20 Patentansprüche

1. Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone und
6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I

25



I

30

in der
R¹, R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen
C₁₋₄-Niederalkylrest,

35

R³ Wasserstoff, C₁₋₄-Niederalkyl oder Phenyl,

- 1 \cdots eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung
zwischen zwei Kohlenstoffatomen und
- 5 A einen unsubstituierten oder durch ein bis drei
Substituenten der Gruppen Halogen, Alkyl,
Cycloalkyl, Phenyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino,
C₁₋₄-Dialkylamino, C₁₋₃-Acyloxy, Hydroxy, Tri-
fluormethyl, C₁₋₃-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy,
10 C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro substituier-
ten Phenylrest oder einen durch die Gruppe

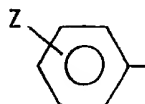


20 substituierten Phenylrest, wobei R⁴ Wasser-
stoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl, Halogen, Hydroxy,
C₁₋₃-Alkoxy, Acetyloxy, Carboxy, C₁₋₃-Alkoxy-
carbonyl, Cyano, Methylsulfonyloxy oder

25 R⁴ + R⁵ eine 2-6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylen-
brücke,

30 A einen durch eine Gruppe Z substituierten Phe-
nylrest

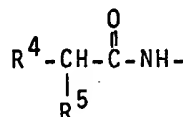


35 wobei

- 1 Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromati-
5 scher 5- oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der
 Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, da-
 von mindestens ein Stickstoffatom enthaltender
10 Heterocyclus mit Bindung über ein Stickstoff-
 atom, wobei der Heterocyclus unsubstituiert,
 mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten, von denen zwei eine
 annellierte Alkylenbrücke bilden können, oder
 mit Phenyl substituiert oder benzokondensiert
 sein kann,
- 15 A ein über ein Ring-Kohlenstoffatom mit der
 Vinylgruppe verknüpftes 5- oder 6-gliedriges
 heteroaromatisches, 1-3 Heteroatome der Elemen-
20 te Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel enthalten-
 des Ringsystem (einschließlich dessen N-Oxide),
 das unsubstituiert, mit einem oder zwei Substi-
 tuenten der Gruppen Halogen, Cyano, Hydroxy-
 methyl, Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Alkyl,
25 Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbamoyl, Dial-
 kylcarbamoyl, wobei jedes Alkyl oder Alkoxy 1-4
 Kohlenstoffatome enthält, oder mit einer hete-
 rocyclischen Gruppe Z der oben angegebenen
 Bedeutung substituiert ist, oder das benzokon-
25 densiert ist, bedeutet,
- 30 mit Ausnahme der Verbindungen, bei denen
 gleichzeitig R¹ und R² Wasserstoff bedeuten,
 R³ für Wasserstoff oder Alkyl steht und A einen
 unsubstituierten oder in 4-Stellung durch
 Methyl oder Methoxy substituierten Phenylrest
 oder einen - gegebenenfalls substituierten -
 Pyridinrest bedeutet.
- 35 2. Verbindungen d r Formel I, in der R², R³, --- und A die
 in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R¹ Methyl
 bedeutet.

- 1 3. Verbindungen der Formel I, in der R^1 , R^2 , R^3
und --- die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung
haben und A
einen durch Amino oder die Gruppe

5



- 10 substituierten Phenylrest bedeutet, wobei R^4
Wasserstoff, C_1 -6-Alkyl, C_2 -6-Alkenyl,

R^5 Wasserstoff, C_1 -3-Alkyl, Halogen, Hydroxy-
 C_1 -3-Alkoxy, Acetyloxy, Carboxy, C_1 -3-Alkoxy-car-
bonyl, Cyano, Methylsulfonyloxy,

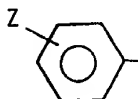
15

oder
 $R^4 + R^5$ eine 2-6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylen-
brücke bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I, in der R^1 , R^2 , R^3 und
20 --- die in Anspruch I angegebenen Bedeutungen
haben, und

A einen durch eine Gruppe Z substituierten Phe-
nylrest

25



bedeutet, wobei
Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromati-
30 scher 5- oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der
Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, da-
von mindestens ein Stickstoffatom enthaltender
Heterocyclus mit Bindung über ein Stickstoff-
atom bedeutet, wobei der Heterocyclus unsubsti-
tuiert, mit 1-3 C_1 -4-Alkylresten, von denen
35 zwei eine annellierte Alkylenbrücke

20.01.84

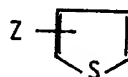
5

3401911

1 bilden können, oder mit Phenyl substituiert
oder benzokondensiert sein kann.

5. 5 Verbindungen der Formel I, in der R^1 , R^2 , R^3 ,
--- die in Anspruch I angegebene Bedeutung
haben, und
A einen durch eine Gruppe Z substituierten Thio-
phenrest

10

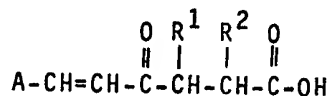


bedeutet, wobei

- 15 Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromati-
scher 5- oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der
Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, da-
von mindestens ein Stickstoff enthaltender
20 Heterocyclus mit Bindung über ein Stickstoff-
atom bedeutet, wobei der Heterocyclus unsubsti-
tuiert, mit 1-3 C_{1-4} -Alkylresten, von denen
zwei eine annellierte Alkylenbrücke bilden kön-
nen, oder mit Phenyl substituiert oder benzo-
25 kondensiert sein kann.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
Anspruch 1-5 (--- gleich Einfachbindung), dadurch ge-
kennzeichnet, daß man eine 4-Oxo-5-hexensäure der Formel
II oder deren Alkylester

30



II

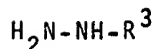
- 35 in der A, R^1 , R^2 die in Formel I, Anspruch 1 ange-
gebenen Bedeutungen haben, mit einer Hydrazinverbindung
d r Formel III

200184

3401911

6

1



III

5

in der R^3 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, deren Salz oder Hydrat, in wässrigen, wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Medien oder in anderen unter den gewählten Bedingungen indifferenten Lösungsmitteln wie Dioxan oder Dimethylformamid oder deren Mischungen mit Wasser und/oder Alkohol umgesetzt bei Temperaturen von 30-150°C, vorzugsweise bei 30-100°C in Wasser oder Alkohol, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines der für Aminolysen und Kondensationsreaktionen üblichen Katalysatoren.

10

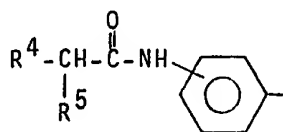
15

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, Anspruch 1-5 (—= gleich Doppelbindung), dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinon der Formel I (—= gleich Einfachbindung) mit einem Dehydrierungsmittel, wie z.B. Brom, Selendioxid, bevorzugt 3-Nitrobenzolsulfonsäure-Natriumsalz in wässrig-alkalischem Milieu, bei Temperaturen von 60-100°C umgesetzt.

20

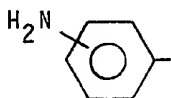
25

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, Anspruch 1-3, in der A



30

bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, Anspruch 1-3, in der A



35

20-01-64

3401911

7

1 bedeutet, mit einem Carbonsäurehalogenid der Formel IV



10 in der R^4 die in Formel I angegebene Bedeutung hat,
X Chlor oder Brom und B Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Halo-
gen, C_1 - C_3 -Alkoxy, Acetyloxy, Carboxy, Cyano oder
15 C_1 - C_3 -Alkoxycarbonyl darstellt, umgesetzt, in den so erhal-
tenen Verbindungen gegebenenfalls eine Carboxylgruppe
verestert oder eine Acetyloxygruppe verseift und so
erhaltene Hydroxyverbindungen gegebenenfalls mit einem
reaktionsfähigen Derivat der Methansulfonsäure umgesetzt,
15 oder falls $\text{B} = \text{R}^5$ ein Halogenatom darstellt, dieses
Halogen gegebenenfalls gegen C_1 - C_3 -Alkoxy oder eine
Nitrilgruppe austauscht.

20

25

30

35

Patent

3401911

2

8

1

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Substituierte 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyrida-
zinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone sowie Ver-
fahren zu ihrer Herstellung

20

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyri-
dazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone, Verfahren zu ihrer
25 Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen und ihre Verwendung als Arzneimittel bei der
Bekämpfung von Krankheiten.

4,5-Dihydro-6-[2-(pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone und
30 6-[2-(Pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone sind bereits in
der europäischen Patentanmeldung EP 81906 mit cardiotonen
und/oder antihypertensiven Eigenschaften beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß substituierte 4,5-Dihydro-6-
35 vinyl-3(2H)-pyridazinone und 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der
Formel I

20.01.84

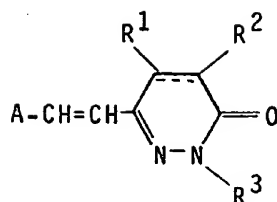
3401911

2

9

1

5



I

in der

10

 R^1, R^2

unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen C_{1-4} -Niederalkylrest,

 R^3

Wasserstoff, C_{1-4} -Niederalkyl oder Phenyl, eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen bedeutet und

15

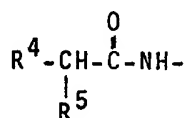
A

a) einen unsubstituierten oder durch 1-3 Substituenten der Gruppen Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Amino, Trifluormethyl, C_{1-4} -Alkylamino, C_{1-4} -Dialkylamino, C_{1-3} -Acyloxy, Hydroxy, C_{1-3} -Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro substituierten Phenylrest oder

20

b) einen durch die Gruppe

25



substituierten Phenylrest, wobei

30

 R^4

Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl,

 R^5

Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_{1-3} -Alkoxy, Acetyloxy, Carboxy, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl, Cyano, Methylsulfonyloxy oder

 $R^4 + R^5$

eine 2-6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylenbrücke bedeutet

35

oder

c) einen durch eine Gruppe Z substituierten Phenyl-

1 rest, wobei
Z ein gesättigter, teilgesättigter oder aromatischer 5-
oder 6-gliedriger, 1-4 Heteroatome der Elemente Stick-
stoff, Sauerstoff, Schwefel, davon mindestens ein Stick-
5 stoffatom enthaltender Heterocyclus mit Bindung über ein
Stickstoffatom, wobei der Heterocyclus unsubstituiert,
mit 1-3 C₁₋₄-Alkylresten, von denen zwei eine annellier-
te Alkylenbrücke bilden können, oder mit Phenyl substi-
tuiert oder benzokondensiert sein kann, bedeutet
10 oder

d) ein über ein Ring-Kohlenstoffatom mit der Vinylgruppe
verknüpft 5- oder 6-gliedriges heteroaromatisches, 1-3
Heteroatome der Elemente Stickstoff, Sauerstoff, Schwe-
fel enthaltendes Ringsystem (einschließlich dessen
15 N-Oxide), das unsubstituiert, mit einem oder zwei Sub-
stituenten der Gruppen Halogen, Cyano, Hydroxymethyl,
Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycar-
bonyl, Alkylcarbomoyl, Dialkylcarbamoyl, wobei jedes
Alkyl oder Alkoxy 1-4 Kohlenstoffatome enthält, oder das
20 mit einer heterocyclischen Gruppe Z der oben angegebenen
Bedeutung substituiert ist, oder das benzokondensiert
ist,
bedeutet,
mit Ausnahme der Verbindungen, bei denen gleichzeitig
25 R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, R³ für Wasserstoff oder
Alkyl steht und A einen unsubstituierten oder in 4-Stel-
lung durch Methyl oder Methoxy substituierten Phenylrest
oder einen - gegebenenfalls substituierten - Pyridinrest
bedeutet,

30

wertvolle pharmakologische Eigenschaften wie z.B. blut-
drucksenkende und antithrombotische Wirkungen besitzen.

Eingeschlossen sind auch pharmazeutisch verträgliche Salze
35 von Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder orga-
nischen Säuren, wie z.B. Hydrochloride, Acetate, Fumarate,
Citrate, Benzoate.

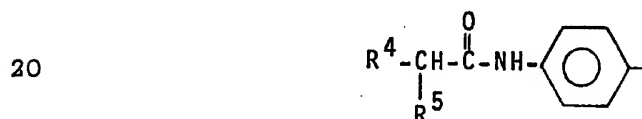
200184

11

3401911

- 1 Die Verbindungen der Formel I mit $R^3 = \text{Wasserstoff}$ stehen im Gleichgewicht mit den entsprechenden Tautomeren 4,5-Dihydro-3-hydroxy-pyridazinen (--- bedeutet Einfachbindung) bzw. 3-Hydroxy-pyridazinen (=== bedeutet Doppelbindung).
- 5 Die 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I besitzen ein Chiralitätszentrum an den Positionen 4 bzw. 5 des Pyridazinrings, wenn die Substituenten R^1 und/oder R^2 ungleich Wasserstoff sind und können somit als Racemate oder in Form der Enantiomeren vorliegen. Falls eine Tren-
- 10 nung der Racemate erwünscht ist, wird dies zweckmäßigerweise nach an sich bekannten Verfahren mit einer optisch aktiven Säure, wie z.B. Dibenzoylweinsäure oder Campher-10-sulfonsäure, über die Bildung diastereomerer Salze oder durch Chromatographie an optisch aktivem Säulenmaterial durchge-
- 15 führt. Alternativ können die Enantiomeren durch getrennte Umsetzung von optisch aktiven Vorprodukten erhalten werden.

Entsprechendes gilt, wenn A eine Gruppe



bedeutet, für den Fall, daß R^4 und R^5 verschiedene Bedeutung haben.

- 25 Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise
- 6-[2-(4-Bromphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Chlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

000000

3401911

12

- 1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-fluorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Biphenyllyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-6-[2-(3-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-dimethylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35

20.01.84

13

3401911

- 1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 5 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(2-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon
- 10 6-[2-(3-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon
- 15 4,5-Dihydro-6-[2-(2-methoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 25 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-(4-phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 35 6-[2(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyrida-
zinon

201104

3401911

7 14

- 1 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(2-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(3-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-6-[2-(4-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-(4-propionylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

20.01.84

15

3401911

- 1 4,5-Dihydro-6-[2-(4-valeroylamino-phenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 10 4,5-Dihydro-6-[2-(4-isobutyrylamino-phenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Cyclopentylcarbonylamino-phenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-hydroxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Cyanacetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methylsulfonyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

2001-104

3401911

8 16

1 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

10 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

15 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20 6-[2-[4-(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

25 4,5-Dihydro-6-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

30 4,5-Dihydro-6-[2-(2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(3-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

35 4,5-Dihydro-6-[2-(3-indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

200184

17

3401911

- 1 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 10 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 4,5-Dihydro-6-[2-(3-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

201104

11 18

3401911

- 1 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 5 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Bromphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Chlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-5-methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-methylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 25 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-fluorphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 30 6-[2-(2-Chlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(3-Chlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 35 6-[2-(4-Chlorphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

20.01.84

✓ 13

3401911

- 1 6-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Biphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 15 6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-trifluormethylphenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-trifluormethylphenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-6-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon

20104

3401911

20

¹ 4,5-Dihydro-6-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

⁵ 6-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(2-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

¹⁰ 6-[2-(3-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

6-[2-(4-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
¹⁵

4,5-Dihydro-6-[2-(2-methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(3-methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
²⁰

4,5-Dihydro-6-[2-(4-methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

²⁵ 4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

4,5-Dihydro-6-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
³⁰

4,5-Dihydro-6-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

³⁵ 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

200164

14 21

3401911

- 1 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(2-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 85 6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

200104

3401911

13 22

- 1 6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-propionylaminophenyl)-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-valeroylaminophenyl)-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(4-isobutyrylaminophenyl)-ethenyl]-5-
methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(Cyclopentylcarbonylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-
dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-
dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-hydroxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methoxypropionylamino)-phenyl]-
ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

200104

16 23

3401911

- 1 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-[4-(Cyanacetyl amino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(2-methylsulfonyloxypropionyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1-pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-[4-(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

2001100

3401911

24

- 1 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 5 4,5-Dihydro-6-[2-(2-furyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 10 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-(3-indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 15 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
20 3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 25 4,5-Dihydro-6-[2-(5-methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(5-methyl-2-furyl)-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(5-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-
35 3(2H)-pyridazinon

20.01.84

25

3401911

- 1 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(3-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-(6-methyl-2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4-[2-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-ethenyl]-pyridin-N-oxid
- 25 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[5-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

SECRET

26

3401911

- 1 4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Butyrylamino-phenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(Cyanoacetyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 4,5-Dihydro-4-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-4-methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-4-methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon

20014

20 27

3401911

- 1 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Butyrylamino-phenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(Cyanacetyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 4,5-Dihydro-2-methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 35 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-phenyl-3(2H)-pyridazinon

24 28

3401911

- 1 4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 4,5-Dihydro-5-ethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Bromophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Fluorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(4-Biphenyllyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

200104

22 23

3401911

- 1 6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
5 6-[2-(2-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
10 6-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(2-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
15 6-[2-(3-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(2-Methoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
20 6-[2-(3-Methoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
25 6-[2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
30 6-[2-(4-Phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
35 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 1 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
5 6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
10 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(2-Nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3-Nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
15 6-[2-(4-Nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
20 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Propionylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
25 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Valeroylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
6-[2-(4-Caproylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
30 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
35 6-[2-(4-Isobutyrylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20.01.84

24 31

3401911

- 1 6-[2-(4-Cyclopentylcarbonylamino-phenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Hydroxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-[4-(2-Methoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-[4-(Cyanacetyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(2-Methylsulfonyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(1-Pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(1-Pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 1 6-[2-[4-(4,5,6,7-Tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-[4-(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(1,2,4-Triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(1-Methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(2-Thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(5-Methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(5-Methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-(3-Methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(5-Methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20.01.84

28 33

3401911

- 1 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[5-(2-Methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-[5-(1-Pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(1-Pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(4-Bromphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-(4-Chlorphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon
- 30 5-Methyl-6-[2-(4-methylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Cyclohexylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(4-Fluorphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

20.01.84

3401911

27 34

- ¹ 6-[2-(2-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- ⁵ 6-[2-(4-Chlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- ¹⁰ 6-[2-(2,4-Dichlorophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Biphenyl-1-yl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- ¹⁵ 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Aminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Aminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- ²⁰ 5-Methyl-6-[2-(4-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(3-trifluormethylphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- ²⁵ 6-[2-(4-Butylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- ³⁰ 6-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- ³⁵ 6-[2-(3-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

200134

28 35

3401911

- 1 6-[2-(4-Hydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 5 6-[2-(2-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(3-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
10 pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetyloxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 15 6-[2-(2-Methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
20
- 6-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
25 pyridazinon
- 6-[2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 30 5-Methyl-6-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(4-phenoxyphenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(4-Carboxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

200104

36

3401911

- 1 6-[2-(3-Carboxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Carboxyphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(2-Cyanophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-(3-Cyanophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 15 5-Methyl-6-[2-(2-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(3-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(4-nitrophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-(2-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 30 5-Methyl-6-[2-(4-propionylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 35 5-Methyl-6-[2-(4-valeroylaminophenyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

200184

30 37

3401911

- 1 6-[2-(4-Caproylamino-phenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-[4-(3-Butenoylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Isobutyrylamino-phenyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-[4-(Cyclopentylcarbonylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-[4-(2-Hydroxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 6-[2-[4-(2-Methoxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(Cyanacetyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-[4-(2-methylsulfonyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 5-Methyl-6-[2-[4-(1-pyrrolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 35 5-Methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

- 1 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5 5-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Ethyl-4-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-[4-(4,5-Diethyl-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 15 5-Methyl-6-[2-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4(1-Benzimidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 20 5-Methyl-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(1-methyl-2-pyrrolyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-(2-Furyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 5-Methyl-6-[2-(3-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(3-Indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-(5-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon

200184

22 39

3401911

- 1 6-[2-(4-Brom-2-thienyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 5 6-[2-(4,5-Dibrom-2-thienyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-(5-Methoxy-3-indolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 10 5-Methyl-6-[2-(5-methyl-2-furyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(3-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 15 5-Methyl-6-[2-(5-methyl-2-thienyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 20 6-[2-(3-Chinolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Chinolyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(5-Chlor-2-furyl)-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 25 5-Methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(3-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 30 5-Methyl-6-[2-(2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-(6-methyl-2-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 35 4-[2-(4-Methyl-1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-ethenyl]-
pyridin-N-oxid

- 1 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 5 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 10 5-Methyl-6-[2-[5-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 5-Methyl-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon
- 15 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 20 6-[2-(4-Butyrylaminophenyl)-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4-
methyl-3(2H)-pyridazinon
- 30 6-[2-[4-(Cyanoacetyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 35 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinon

200184

24 41

3401911

- 1 4-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon
- 5 4-Methyl-6-(2-phenyl-ethenyl)-3(2H)-pyridazinon
- 4-Methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 10 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 15 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-(4-Acetylaminophenyl)-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 20 6-[2-(4-Butyrylamino-phenyl)-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinon
- 25 6-[2-[4-(2-Acetyloxypropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-2-
methyl-3(2H)-pyridazinon
- 6-[2-[4-(Cyanacetyl-amino)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 30 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-
pyridazinon
- 35 2-Methyl-6-[2-(4-pyridyl)-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

1 6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinon

5 6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinon

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-phenyl-3(2H)-
pyridazinon

10 2,5-Dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

15 5-Ethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

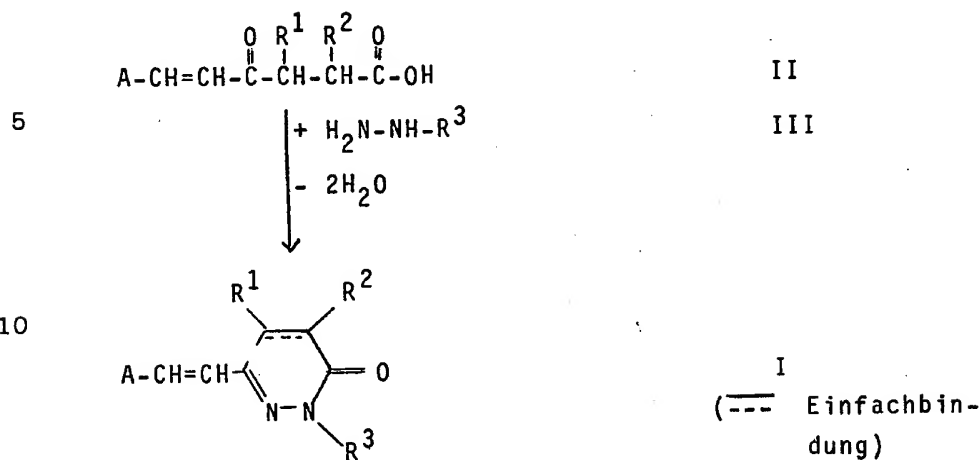
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren (EP 81906). So werden die 4,5-Dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I (== bedeutet Einfachbindung) hergestellt durch Umsetzung der 20 4-Oxo-5-hexensäuren der Formel II oder deren Alkylestern, in denen A, R¹, R² die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer Hydrazinverbindung der Formel III, in der A die in Formel I angegebene Bedeutung hat, deren Hydrat oder Salz, wie Hydrochlorid, Hydrogensulfat, Sulfat o.ä., 25 in wässrigen, wässrig-alkoholischen, alkoholischen Medien oder in unter den gewählten Bedingungen indifferenten Lösungsmitteln, wie z.B. Dioxan, Toluol, Dimethylformamid, oder deren Mischungen mit Wasser und/oder Alkohol bei Temperaturen von 30 - 150°C, vorzugsweise bei 30 - 100°C 30 in Wasser oder Alkohol, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines der für Aminolysen und Kondensationsreaktionen üblichen Katalysatoren.

20.01.44

38 43

3401911

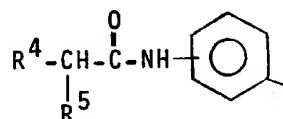
1 Die Umsetzungen verlaufen nach folgendem Formelschema:



15 Als Hydrazinverbindungen der Formel III kommen insbesondere in Frage:

Hydrazin, Methylhydrazin, Ethylhydrazin, Propylhydrazin, Butylhydrazin, Phenylhydrazin sowie deren Hydrate oder Salze, z.B. Hydrochloride, Hydrogensulfat, Sulfate.

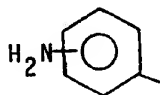
20 Verbindungen der Formel I, in denen A für



25

steht, wobei R^4 und R^5 die in Formel I angegebene Bedeutung haben, können auch dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel I, in der A für

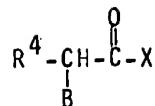
30



steht, mit einem entsprechenden Carbonsäurehalogenid der Formel IV

35

1



IV

5

in der R^4 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, X für Halogen steht und B Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_3 -Alkoxy, Acetoxy, Carboxy, Cyano oder Alkoxycarbonyl bedeutet, in bekannter Weise unter den üblichen Bedingungen für eine N-Acylierung umgesetzt (DE-OS 3209159) und in den so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls eine Carboxylgruppe verestert oder eine Acetyloxgruppe verseift und so erhaltene Hydroxyverbindungen gegebenenfalls mit einem reaktionsfähigen Derivat der Methansulfonsäure umgesetzt, oder falls B = R^5 ein Halogenatom wie Chlor, Brom, Jod darstellt, diese Halogen gegebenenfalls gegen C_1 - C_3 -Alkoxy oder eine Nitrilgruppe nach bekannten Verfahren austauscht.

Die Darstellung der als Ausgangsverbindungen eingesetzten 4-Oxo-5-hexensäuren der Formel II erfolgt nach an sich bekannten Verfahren (EP 81906), indem man einen Aldehyd der Formel V

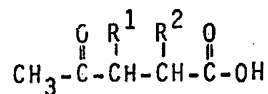
25



V

in der A die in Formel I angegebene Bedeutung hat, mit einer 4-Oxo-pentansäure der Formel VI

30



VI

in der R^1 und R^2 die in Formel I angegebene Bedeutung haben, unter Bedingungen umgesetzt, die für eine Kondensationsreaktion typisch sind, wie beispielsweise Erhitzen äquimolarer Mengen in einem aromatischen Kohlenwasser-

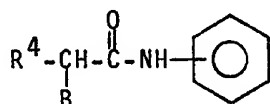
1 stoff, wie z.B. Benzol, Toluol, in Gegenwart katalytischer
Mengen einer Base, wie z.B. Piperidin, unter gleichzeiti-
ger kontinuierlicher Entfernung des entstehenden Reak-
tionswassers.

5

Ausgangsverbindungen der Formel II, in denen A für Amino-
phenyl steht, werden durch Hydrolyse der entsprechenden
Acetylaminophenyl-Verbindungen der Formel II erhalten.

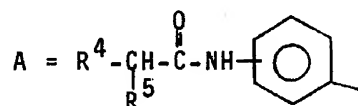
10 Diese Ausgangsverbindungen der Formel II (A = Aminophenyl)
können durch Acylierung mit den oben erwähnten Carbonsäu-
rehalogeniden der Formel IV in die Ausgangsverbindungen
der Formel II überführt werden, bei den A für

15



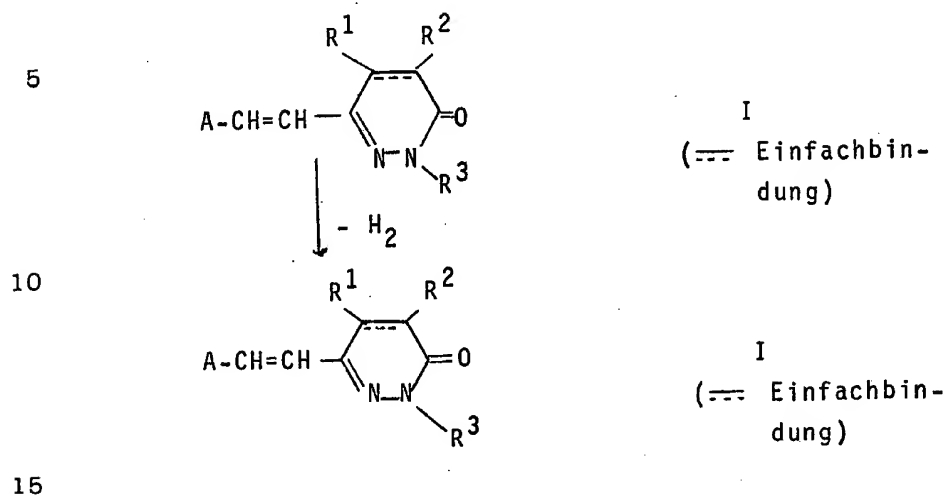
steht, welche anschließend durch Umsetzen mit Hydrazinver-
bindungen der Formel III in oben geschilderter Weise und,
20 falls erwünscht, anschließende Veresterung, Esterhydroly-
se, Veretherung bzw. Kolbe-Nitril-Synthese in die Verbin-
dungen der Formel I mit

25



überführt werden können.

30 Die 6-Vinyl-3(2H)-pyridazinone der Formel I (== bedeutet
Doppelbindung) werden nach an sich bekannten Verfahren
(EP 81906) aus den oben genannten 4,5-Dihydro-6-vinyl-
3(2H)-pyridazinonen der Formel I (— bedeutet Einfachbin-
dung) durch Umsetzung mit Dehydrierungsmitteln, wie z.B.
35 Brom, Selendioxid, bevorzugt durch Reaktion mit 3-Nitro-
benzolsulfonsäure in alkalisch-wässrigem Milieu bei



Die Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren lassen sich durch Mischen der zugrundeliegenden Verbindungen mit den entsprechenden Säuren in wässrigen, wässrig-organischen (z.B. 20 Alkohol-Wasser) oder organischen Medien, wie z.B. Alkoholen, Alkohol-Ether-Mischungen oder Ether-Petrolether-Mischungen, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C herstellen.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeuti-
sche Präparate, welche Verbindungen der Formel I oder
pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze dieser Ver-
bindungen enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeu-
tischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen
30 wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung,
welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusam-
men mit einem üblichen pharmazeutisch anwendbaren Träger-
material enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharma-
zeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzel-
35 dosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt

20104

40 47

3401911

1 sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien,
Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die
Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen
1 - 500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10 - 150 mg je
5 Dosis, und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis
dreimal täglich, verabreicht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird
durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angege-
10 benen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelz-
punktbestimmungsapparat gemessen und sind mit °C angegeben
und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit den Gerä-
ten Perkin Elmer 257 bzw. Nicolet NIC-3600 und die Massen-
spektren mit dem Gerät Varian MAT-311A (70eV) aufgenommen.

15

Beispiel 1

6-[2-(4-Acetamidophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon
20

a) 6-(4-Acetamidophenyl)-4-oxo-5-hexensäure

50 g 4-Acetamidobenzaldehyd und 35,8 g 4-Oxo-pentansäu-
re werden mit 6 g Piperidin in 600 ml Toluol unter
Rückfluß erhitzt unter kontinuierlicher Entfernung des
25 sich bei der Reaktion bildenden Wassers. Nach Beendi-
gung der Wasserabscheidung wird abgekühlt und bis zur
Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 500 ml Etha-
nol 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt, der ungelöste
Feststoff heiß abfiltriert und getrocknet.

30

Ausbeute: 48,3 g Schmp. 220 - 222°C

IR (in KBr): 3334, 1702, 1684, 1653, 1637 cm⁻¹

MS [m/e] : 261 (M⁺, 54 %), 188 (80 %), 146 (100 %),
118 (23 %)

35

3401911

48

3401911

1 b) 6-[2-(4-Acetamidophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon
5,2 g 6-(4-Acetamidophenyl)-4-oxo-5-hexensäure (Beisp.
1a) werden in 50 ml Methanol zum Sieden erhitzt. Zu der
5 heißen Suspension werden 1,2 ml Hydrazinhydrat zugege-
ben. Anschließend wird die Mischung unter langsamem
Abkühlen auf Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Der aus-
gefallene Feststoff wird abgesaugt und aus Ethanol
umkristallisiert.

10 Ausbeute: 1,3 g Schmp. 268 - 270°C
IR (in KBr): 3310, 1668 cm⁻¹
MS [m/e] : 257 (M⁺, 100 %), 214 (78 %), 186 (6 %),
171 (14 %), 144 (14 %), 143 (14 %)

15 Beispiel 2

6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

a) 6-(4-Aminophenyl)-4-oxo-5-hexensäure
20 30 g 6-(4-Acetamidophenyl)-4-oxo-5-hexensäure (Beisp.
1a) werden in 250 ml 16 %iger Salzsäure 3 Stunden bei
Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird durch
Zugabe von 12 %iger Natronlauge auf pH 3,5 eingestellt,
der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser ge-
25 waschen, getrocknet und ohne weitere Reinigung weiter
umgesetzt.

b) 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyri-
dazinon
30 Analog Beispiel 1b) wird die Umsetzung durchgeführt mit
15,8 g 4-Oxo-5-hexensäure Beispiel 2a), 250 ml Methanol
und 7,9 g Hydrazinhydrat.
Umkristallisation aus Methanol.
Ausbeute: 5 g Schmp. 235°C
35 IR (in KBr): 1665, 1600 cm⁻¹
MS [m/e] : 215 (M⁺, 100 %), 186 (7 %), 171 (12 %),
144 (15 %), 143 (16 %)

20.01.84

42 49

3401911

1 Beispiel 3

6-[2-[4-(2-Chlorpropionylamino)-phenyl]-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 Zu einer Suspension von 1,5 g 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Beisp. 2b) in 15 ml Toluol werden 1,1 g 2-Chlorpropionsäurechlorid zuge-
tropft. Anschließend wird 6 Stunden bei Rückflußtemperatur
gerührt. Nach Abkühlen wird abgesaugt, der Feststoff mit
10 Toluol, Methanol und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,4 g Schmp. 252 - 254°C

IR (in KBr): 3309, 1702, 1648, 1600 cm⁻¹

MS [m/e] : 305 (M⁺, 80 %), 304 (100 %), 268 (14 %),
240 (10 %), 214 (16 %), 213 (11 %), 63 (18 %)

15

Beispiel 4

6-[2-(4-Cyanacetylaminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

20 1,9 g frisch hergestelltes Cyanessigsäurechlorid werden zu einer Suspension von 1,5 g 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Beispiel 2b) in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird 10 Minuten
bei 50°C gerührt. Nach Kühlen auf 10°C wird abgesaugt, der
25 Feststoff mit Tetrahydrofuran und mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute: 1,4 g Schmp. 285°C (Zers.)

IR (in KBr): 3290, 2259, 1678, 1598 cm⁻¹

30 MS [m/e] : 282 (M⁺, 71 %), 281 (100 %), 240 (6 %),
215 (10 %), 214 (12 %), 199 (9 %), 143 (8 %),
115 (9 %)

35

¹ Beispiel 5

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 30 g 4-(1-Imidazolyl)-benzaldehyd, 20,2 g 4-Oxo-Pentansäure, 7 ml Piperidin und 350 ml Toluol. Das während der Umsetzung ausgefallene Produkt wird nach Abkühlen abgesaugt, mit Toluol und Hexan gewaschen und getrocknet.

10

Ausbeute: 42,5 g Zers.Punkt 228 - 230°C

IR (in KBr): 1710, 1680, 1603 cm⁻¹

15

MS [m/e] : 270 (M⁺, 38 %), 197 (100 %), 169 (12 %),
115 (13 %)

b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

20

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 30 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 5a), 7,2 g Hydrazinhydrat und 350 ml Methanol.

Ausbeute: 8,7 g Schmp. 231 - 233°C

IR (in KBr): 1662, 1608 cm⁻¹

25

MS [m/e] : 266 (M⁺, 100 %), 265 (98 %), 237 (5 %),
222 (5 %), 194 (5 %), 168 (4 %), 141 (5 %),
128 (9 %), 115 (6 %)

30

35

200184

44 51

3401911

1 Beispiel 6

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5

a) 6-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure

Wie in Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 18,6 g 4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-benzaldehyd, 11,6 g 4-Oxo-pentansäure, 4 ml Piperidin und 200 ml Toluol.

10

Ausbeute: 7,6 g Schmp. 212°C

IR (in KBr): 1715, 1680, 1605 cm⁻¹

MS [m/e] : 284 (M⁺, 61 %), 211 (100 %), 183 (5 %), 142 (11 %), 115 (15 %), 102 (17 %)

15

b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 3,8 g 6-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 6a) und 0,8 ml Hydrazinhydrat in 50 ml Methanol.

20

Ausbeute: 1,3 g Schmp. 201 - 203°C (aus Ethanol)

IR (in KBr): 1665, 1604 cm⁻¹

MS [m/e] : 280 M⁺, 100 %), 279 (97 %), 236 (5 %), 167 (5 %), 141 (8 %), 128 (11 %), 115 (5 %)

25

30

35

1 Beispiel 7

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-
pyridazinon

5 a) 6-[4-(1-Pyrazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure

Analog Beispiel 5a) wird die Reaktion durchgeführt mit
13 g 4-(1-Pyrazolyl)-benzaldehyd, 8,8 g 4-Oxo-pentan-
säure, 3,2 ml Piperidin und 200 ml Toluol.

10 Ausbeute: 10 g Schmp. 159 - 161°C

IR (in KBr): 1710, 1661, 1626, 1605 cm⁻¹

MS [m/e] : 270 (M⁺, 35 %), 197 (100 %), 169 (11 %),
142 (5 %), 115 (12 %)

15 b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-pyrazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1b) wird die Umsetzung durchgeführt mit
8 g 6- 4-(1-Pyrazolyl)-phenyl -4-oxo-5-hexensäure
(Beisp. 7a) und 1,8 g Hydrazinhydrat in 100 ml Metha-
nol.

20 Ausbeute: 4 g Schmp. 226°C

IR (in KBr): 1682, 1603 cm⁻¹

25 MS [m/e] : 266 (M⁺, 96 %), 265 (100 %), 237 (6 %),
222 (9 %), 209 (7 %), 195 (12 %), 167 (7 %),
155 (5 %), 141 (7 %), 127 (8 %), 115 (9 %)

20.01.84

48 53

3401911

1 Beispiel 8

6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5 a) 6-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-5-hexensäure

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
25 g 4-Cyanobenzaldehyd, 17,1 g 4-Oxo-pentansäure,
7,6 ml Piperidin und 350 ml Toluol. Nach Ende der Um-
setzung wird einrotiert, der Rückstand in Chloroform
10 aufgenommen und mit Natriumcarbonat-Lösung extrahiert.
Die wässrige Phase wird durch Zugabe von verdünnter
Salzsäure auf pH 5 gebracht und mit Chloroform extra-
hiert. Die Chloroformphase wird bis auf ein Restvolumen
von 25 ml eingengt, der beim Abkühlen ausgefallene
15 Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 4,5 g Schmp. 149 - 151°C

IR (in KBr): 2241, 1742, 1690, 1617 cm⁻¹MS [m/e] : 229 (M⁺, 8 %), 156 (100 %), 128 (32 %),
101 (12 %)

20

b) 6-[2-(4-Cyanophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
3,5 g 6-(4-Cyanophenyl)-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 8a),
25 1 g Hydrazinhydrat und 80 ml Methanol.

Der nach der Reaktion ausgefallene Feststoff wird abge-
saugt und aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 0,5 g Schmp. 270 - 272°C

IR (in KBr): 2222, 1669, 1602 cm⁻¹30 MS [m/e] : 225 (M⁺, 74 %), 224 (100 %), 196 (10 %),
153 (23 %), 140 (11 %), 127 (24 %)

35

3401911

54

3401911

1 Beispiel 9

6-[2-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridazinon

5

a) 6-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-4-oxo-5-hexensäure

10 Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
20 g 4,5-Dibromthiophen-2-aldehyd, 8,6 g 4-Oxo-pentan-
säure, 3 ml Piperidin und 200 ml Toluol. Nach Beendi-
gung der Umsetzung wird eingeengt, der Rückstand mit
Ethanol bei 50°C ausgerührt und von dabei entstandenem
Feststoff heiß abgesaugt. Die Ethanol-Lösung wird ein-
geengt, der Rückstand mit 10 %iger Natriumcarbonat-
Lösung und Chloroform geschüttelt, die Wasserphase
15 durch Zugabe von verdünnter Salzsäure neutralisiert und
der dabei ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser
gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4 g Schmp. 122 - 124°C

IR (in KBr): 1713, 1687, 1659, 1603 cm⁻¹

20 MS [m/e] : 368 M⁺, 44 (%), 297 (56 %), 295 (100 %),
290 (40 %), 289 (82 %), 288 (42 %),
287 (76 %), 267 (12 %), 217 (59 %),
215 (58 %), 188 (45 %), 186 (45 %),
108 (46 %), 107 (43 %)

25

b) 6-[2-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-ethenyl]-4,5-dihydro-
3(2H)-pyridazinon

30 Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit
4 g 6-(4,5-Dibrom-thien-2-yl)-4-oxo-5-hexensäure
(Beisp. 9a), 0,7 ml Hydrazinhydrat und 25 ml Methanol.

Ausbeute: 1,1 g Schmp. 193 - 195°C (aus Ethanol)

IR (in KBr): 1680, 1614 cm⁻¹

35 MS [m/e] : 366 (27 %), 364 (77 %), 362 [M⁺ (⁷⁹Br₂),
26 %], 285 (14 %), 283 (13 %), 243 (99 %),
241 (100 %), 214 (6 %), 212 (7 %), 133 (9 %)

20.01.84

48 55

3401911

1 Beispiel 10

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

5

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexensäure

10 Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit
17,8 g 4-(1-Imidazolyl)-thiophen-2-aldehyd (hergestellt
aus Imidazol und 4-Bromthiophen-2-aldehyd, Schmp. 127 -
130°C), 11,6 g 4-Oxo-pentansäure, 2,5 ml Piperidin und
200 ml Toluol. Nach Beendigung der Reaktion wird einge-
engt, der Rückstand mit Ethanol ausgerührt, der Fest-
stoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 9,7 g Schmp. 245°C

15

IR (in KBr): 3084, 1685, 1604 cm⁻¹

MS [m/e] : 276 (M⁺, 44 %), 249 (7 %), 203 (100 %),
175 (8 %)

20 b) 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinon

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit
5,5 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexen-
säure (Beisp. 10a), 1,2 ml Hydrazinhydrat und 100 ml
Methanol.

25

Ausbeute: 2,4 g Schmp. 275 - 277°C

IR (in KBr): 1655, 1621 cm⁻¹

MS [m/e] : 272 (M⁺, 100 %), 243 (6 %), 228 (11 %),
180 (14 %)

30

35

¹ Beispiel 11

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

⁵

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 4,3 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 5a), 1 ml Methylhydrazin und 30 ml Methanol. Das Rohprodukt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

¹⁰

Ausbeute: 0,5 g Schmp. 205°C
IR (in KBr): 1643, 1605 cm⁻¹
MS [m/e] : 280 (M⁺, 100 %), 251 (7 %), 237 (8 %),
209 (7 %), 195 (10 %)

¹⁵

Beispiel 12

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinon

²⁰

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 2,7 g 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexensäure (Beisp. 10a), 0,64 ml Hydrazinhydrat und 20 ml Methanol. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel// Chloroform/Methanol) gereinigt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

²⁵

Ausbeute: 0,15 g Schmp. 182°C
IR (in KBr): 1649 cm⁻¹
MS [m/e] : 286 (M⁺, 100 %), 257 (7 %), 243 (7 %),
215 (6 %), 202 (8 %), 201 (9 %), 174 (5 %),
147 (7 %), 137 (8 %), 57 (29 %)

³⁰

20.01.84

50 57

3401911

1 Beispiel 13

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon

5 Eine Mischung aus 4 g 4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinon (Beisp. 5b), 3,7 g 3-Nitrobenzolsulfonsäure-Natriumsalz, 2,6 g Natriumhydroxid und 38 ml Wasser wird 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Spatelspitze Aktivkohle zugegeben, weitere 5 Minuten erhitzt, heiß abfiltriert und durch Zugabe von Essigsäure neutralisiert. Nach
10 Kühlen wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

15 Ausbeute: 0,2 g Schmp. 238 - 240°C
IR (in KBr): 1674, 1656, 1607 cm⁻¹
MS [m/e] : 264 (M⁺, 100 %), 263 (82 %), 139 (16 %)

20 Beispiel 14

6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-Hydrochlorid

Eine Lösung von 1 g 6-[2-(4-Aminophenyl)-ethenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Beisp. 2b) in Methanol wird mit
25 etherischer Salzsäure versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten gerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0,7 g Zers.Punkt: 202 - 204°C
30 IR (in KBr): 1718, 1661, 1607 cm⁻¹

Trans. of DE 3401911

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: 84116018.7

Int. Cl.: **C 07 D 403/10, C 07 D 409/14**

Date of filing: 20.12.84

Priority: 20.01.84 DE 3401911

Applicant: **A. Nattermann & Cie. GmbH,**
Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30 (DE)

Date of publication of application: 07.08.85
Bulletin 85/32

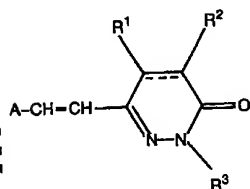
Inventor: **Hilboll, Gerd, Dr., Dehmelstrasse 36,**
D-5000 Köln 30 (DE)
Inventor: **Prop, Gerrit, Dr., Anemonenweg 23,**
D-5024 Pulheim (DE)
Inventor: **Borbe, Harald O., Dr., Frechener Weg 30,**
D-5000 Köln 40 (DE)
Inventor: **Uhlendorf, Joachim, Dr., Am Belssel 14,**
D-5042 Erftstadt 12 (DE)

Designated Contracting States: **AT BE CH DE FR GB IT**
LI LU NL SE

Representative: **Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al, Redies,**
Redies, Türk & Gille, Patentanwälte Brucknerstrasse 20,
D-4000 Düsseldorf 13 (DE)

Substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and process for producing the same.

The invention is related to new substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of the formula I



as well as to processes for producing the same.

EP 0 150 463 A1

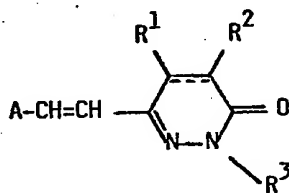
SUBSTITUTED 4.5-DIHYDRO-6-VINYL-3(2H)-PYRIDAZINONES AND 6-VINYL-3(2H)-PYRIDAZINONES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

Specification

The invention is related to new 4.5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones, process for producing the same, pharmaceutical preparations containing these compounds and their use as drugs in the treatment of diseases.

4.5-Dihydro-6- \int 2-(pyridyl)-ethenyl \int -3(2H)-pyridazinones and 6- \int 2-(Pyridyl)-ethenyl \int -3(2H)-pyridazinones are already described in European patent application EP 81906 as having cardiogenic and/or antihypertensive properties.

It now has been found that substituted 4.5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I



I

wherein

R^1 , R^2

and R^3

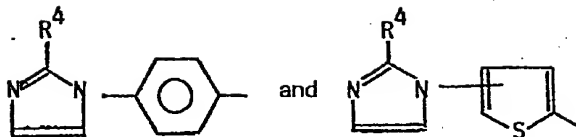
independently represent hydrogen or a methyl group,

\int

is a double bond or a single bond between two carbon atoms and

A

is a member of the group of



R^4 being a hydrogen or a methyl group

have valuable pharmacological properties in particular blood pressure lowering and antithrombotic properties. They are therefore useful in the treatment of high blood pressure and/or thrombosis and in the prevention of such conditions, in human beings.

Included are also the pharmacologically acceptable salts of the compounds of formula I with inorganic or organic acids such as hydrochlorides, acetates, fumarates, citrates, lactates and benzoates.

The compounds of formula I wherein R^3 is hydrogen, are in balance with the corresponding tautomeric 4,5-dihydro-3-hydroxy-pyridazines (\cdots being a single bond) or, respectively, 3-hydroxy-pyridazines (\cdots being a double bond).

The 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I have a chirality center in position 4 or, respectively, 5 of the pyridazine ring if the substituents R^1 and/or R^2 are different from hydrogen and, therefore, they may be present as racemates or as the corresponding enantiomers. If the separation of the racemates is desired, separation is effected by the processes known for this purpose, by means of an optically active acid such as dibenzoyl tartaric acid or campher-10-sulfonic acid with the formation of diastereomeric salts or by column chromatography on optically active adsorbents. Alternatively, the enantiomers may be obtained by separate reaction of optically active starting materials.

Compounds according to the invention are for instance:

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-5-methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-4-methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]ethenyl]-4-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[5-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(2-Methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone

5-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-5-methyl-
3(2H)-pyridazinone

5-Methyl-6-[2-[5-(2-methyl-1-imidazolyl)-thien-2-yl]-
ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-4-methyl-3(2H)-
pyridazinone

4-Methyl-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-4-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-
pyridazinone

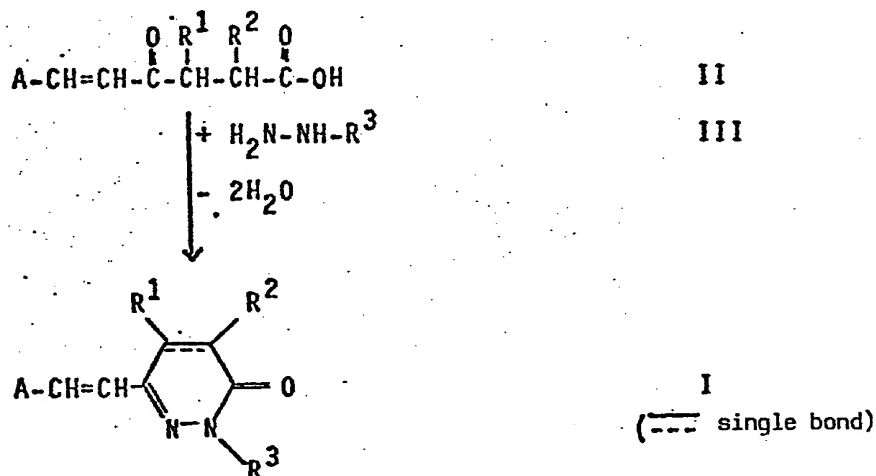
6-[2-[5-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinone

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-
3(2H)-pyridazinone

2,5-Dimethyl-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-
3(2H)-pyridazinone

The production of the compounds according to the invention is effected according to known processes (EP 81906). The 4.5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I (--- being single bond) are produced by reaction of the 4-oxo-5-hexenic acids of formula II or their alkyl esters, wherein A, R¹, R² have the meaning as in formula I, with a hydrazine derivative of formula III, wherein A has the meaning as in formula I, or a hydrate or salt thereof such as a hydrochloride, hydrogenosulfate, sulfate or the like, in an aqueous, aqueous alcoholic, alcoholic medium or in solvents inert under the selected reaction conditions, such as dioxane, toluene, dimethylformamide or mixtures thereof with water and/or alcohol, at temperatures ranging from 30 to 150°C, preferably from 30 to 100°C in water or alcohol, possibly with the aid of one of the catalysts usual for aminolysis and condensation reactions.

The reactions follow the following formulas:



Hydrazine derivatives of formula III are in particular:

Hydrazine or methylhydrazine and their hydrates or salts, such as hydrochlorides, hydrogenosulfates, sulfates.

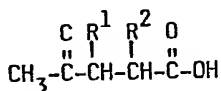
The preparation of the 4-oxo-5-hexenic acids of formula II used as starting materials is effected by manners known per se (EP 81906)

in that an aldehyde of formula V



V

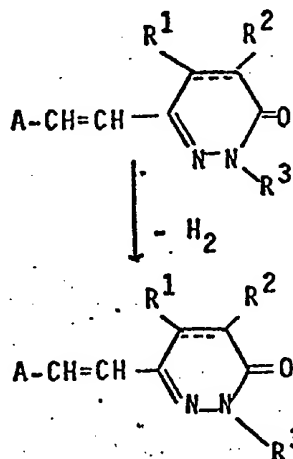
wherein A has the meaning as given in formula I, is reacted with a 4-oxo-pentanoic acid of formula VI



VI

wherein R^1 and R^2 have the same meaning as in formula I, under conditions which are typical for a condensation reaction such as by heating equimolar amounts in an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene, in the presence of catalytic amounts of a base, such as piperidine, with simultaneous continuous removal of the water resulting in this reaction.

The 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I (--- being a double bond) are produced according to known processes (EP 81906) from the above cited 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I (--- being a single bond) by reacting them with dehydrogenation agents such as bromium, selenium dioxide, preferably by reaction with 3-nitrobenzene sulfonic acids in an alkaline aqueous reaction medium at temperatures ranging from 60 to 100°C. The reaction follows the following formula:



I
(--- single bond)

I
(--- single bond)

The acid addition salts of compounds of formula I with inorganic or organic acids may be produced by mixing the basic compounds with the corresponding acids in aqueous, aqueous organic, for instance aqueous alcohol, or organic reaction medium such as alcohols, alcohol-ether-mixtures or ether-petrolether-mixtures, at temperatures between 0 and 100°C.

The present invention is further related to pharmaceutical preparations containing compounds of formula I or pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. The pharmaceutical preparations according to the invention are preparations for enteral or oral or rectal as well as parenteral administration which contain the pharmaceutically active agents alone or together with a usual pharmaceutical carrier material. Preferably, the pharmaceutical preparation of the active agent are present in single dosage form in accordance with the intended administration, such as tablets, dragees, capsules, suppositories, granulates, solvents, emulsions or suspensions. The dosages of the compounds is generally between 1 to 500 mg per dose, preferably between 10 to 150 mg per dose and may be administered one or several times per day, preferably two or three times per day.

The production of the compounds according to the present invention is further illustrated by the following examples. Melting points there cited have been determined in a Büchi 510 melting point determination apparatus. Melting points are given in °C and are not corrected. Infrared spectra have been determined in an apparatus Perkin Elmer 257 or Nicolet NIC-3600 and mass spectra have been determined in an apparatus Varian MAT-311A (70eV).

Example 1

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid

30 g of 4-(1-imidazolyl)-benzaldehyde and 20.2 g of 4-oxo-pentanoic acid with 7 ml of piperidine and 350 ml of toluene are refluxed with continuous separation of the water produced during the reaction. After the separation of water has come to an end, the solid product precipitated during the reaction is filtered off after cooling, washed with toluene and hexane and is dried.

Yield: 42.5 g Point of Decomposition: 228 to 230°C

IR (in KBr): 1710, 1680, 1603 cm^{-1}

MS m/e : 270 (M^+ , 38%), 197 (100%), 169 (12%), 115 (13%)

b) 4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone

30 g of 6-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 1a) are heated to boiling in 350 ml of methanol. 7.2 g of hydrazine-hydrate is added to the hot suspension. Thereafter, the reaction mixture is stirred for 4 hours allowing a slow cooling to room temperature. The solid precipitated material is filtered off with suction and is recrystallized from ethanol.

Yield: 8.7 g M.p.: 231 to 233°C

IR (in KBr): 1662, 1608 cm^{-1}

MS m/e : 266 (M^+ , 100%), 265 (98%), 237 (5%),
222 (5%), 194 (5%), 168 (4%), 141 (5%),
128 (9%), 115 (6%)

Example 2

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

a) 6-[4-(2-Methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid.

The reaction is carried out as in Example 1a) with 18.6 g of 4-(2-methyl-1-imidazolyl)-benzaldehyde, 11.6 g of 4-oxo-pentanoic acid, 4 ml of piperidine and 200 ml of toluene.

Yield: 7.6 g

M.p.: 212°C

IR (in KBr): 1715, 1680, 1605 cm^{-1}

MS $[m/e]$: 284 (M^+ , 61 %), 211 (100 %), 183 (5 %),
142 (11 %), 115 (15 %), 102 (17 %)

b) 4.5-Dihydro-6-[2-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as in Example 1b) with 3.8 g of 6-[4-(2-methyl-1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 2a) and 0.8 ml of hydrazine-hydrate in 50 ml of methanol.

Yield: 1.3 g

M.p.: 201 to 203°C (from ethanol)

IR (in KBr): 1665, 1604 cm^{-1}

MS $[m/e]$: 280 M^+ , 100 %), 279 (97 %), 236 (5 %),
167 (5 %), 141 (8 %), 128 (11 %), 115 (5 %)

Example 3

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

a) 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexenoic acid.

The reaction is carried out as in Example 1a) with 17.8 g of 4-(1-imidazolyl)-thiophen-2-aldehyde (produced from imidazol and 4-bromothiophen-2-aldehyde, M.p. 127 to 130°C), 11.6 g of 4-oxo-pentanoic acid, 2.5 ml of piperidine and 200 ml of toluene. After the reaction has been carried out, the reaction mixture is evaporated, the residue is triturated with ethanol, the solid material is filtered off and dried.

Yield: 9.7 g

M.p.: 245°C

IR (in KBr): 3084, 1685, 1604 cm^{-1}

MS [m/e]: 276 (M^+ , 44 %), 249 (7 %), 203 (100 %),
175 (8 %)

b) 4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as in Example 1b) with 5.5 g of 6-[4-(1-Imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 10a), 1.2 ml of hydrazine-hydrate and 100 ml of methanol.

Yield: 2.4 g

M.p.: 275 to 277°C

IR (in KBr): 1655, 1621 cm^{-1}

MS [m/e]: 272 (M^+ , 100 %), 243 (6 %), 228 (11 %),
180 (14 %)

Example 4

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as described in Example 1b) with 4.3 g of 6-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 1a), 1 ml of methylhydrazine and 30 ml of methanol. The crude reaction product is filtered off with suction and is recrystallized from ethanol.

Yield: 0.5 g

M.p.: 205°C

IR (in KBr): 1643, 1605 cm^{-1}

MS $[m/e]$: 280 (M^+ , 100 %), 251 (7 %), 237 (8 %),
209 (7 %), 195 (10 %)

Example 5

4.5-Dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-ethenyl]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone.

The reaction is carried out as described in Example 1b) with 7.2 g of 6-[4-(1-imidazolyl)-thien-2-yl]-4-oxo-5-hexenoic acid (Example 3a), 0.64 ml of hydrazine-hydrate and 20 ml of methanol. The crude reaction product is purified by column chromatography (SiO_2 -gel//chloroform/methanol). Thereafter, it is recrystallized from ethanol.

Yield: 0.15 g

M.p.: 182°C

IR (in KBr): 1649 cm^{-1}

MS $[m/e]$: 286 (M^+ , 100 %), 257 (7 %), 243 (7 %),
215 (6 %), 202 (8 %), 201 (9 %), 174 (5 %),
147 (7 %), 137 (8 %), 57 (29 %)

Example 6

6-[2-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone.

A mixture of 4 g of 4,5-dihydro-6-[2-[4-(1-imidazolyl)-phenyl]-ethenyl]-3(2H)-pyridazinone (Example 1b), 3.7 g of the sodium salt of 3-nitrobenzene sulfonic acid, 2.6 g of NaOH and 38 ml of water is stirred and refluxed for 2 hours. Thereafter, a small amount of activated carbon is added and heated is continued for another 5 minutes. The resulting reaction mixture is filtrated hot and is neutralized by the addition of acetic acid. After cooling, the precipitated solid material is filtered off and is purified by column chromatography (SiO₂-gel//chloroform/methanol).

Yield: 0.2 g

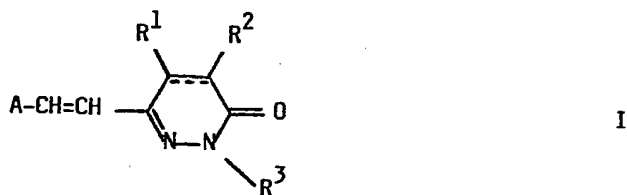
M.p.: 238 to 240°C

IR (in KBr): 1674, 1656, 1607 cm⁻¹

MS [m/e] : 264 (M⁺, 100 %), 263 (82 %), 139 (16 %)

Patent claims

1. Substituted 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinones and 6-vinyl-3(2H)-pyridazinones of formula I



wherein

R^1 , R^2

and R^3

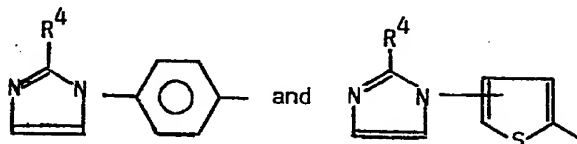
independently represent hydrogen or a methyl group,

...

is a double bond or a single bond between two carbon atoms,

A

is a member of the group of

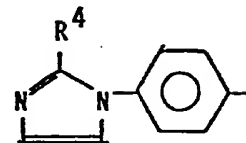


and

R^4

is hydrogen or a methyl group.

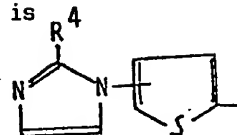
2. A compound as claimed in claim 1 wherein in formula I R^1 , R^2 , R^3 and ... have the same meaning as in claim 1 and A is



R_4 being hydrogen or a methyl group.

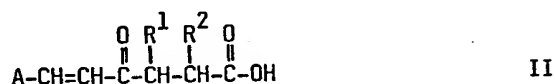
0150463

3. A compound as claimed in claim 1 wherein in formula I, R^1 , R^2 , R^3 and --- have the same meaning as in claim 1 and A is



- R^4 being hydrogen or a methyl group.

4. Process for the production of compounds of formula I, claims 1 to 3 (--- being a simple bondage), characterized in that an 4-oxo-5-hexene acid of formula II or its alkyl esters



wherein A, R^1 , R^2 have the same meaning as in formula I, claim 1, is reacted with a hydrazine compound of formula III



wherein R^3 has the same meaning as in formula I, or a salt or hydrate thereof, in an aqueous, aqueous-alcoholic or alcoholic reaction medium or in another solvent inert under the selected reaction conditions such as dioxane or dimethylformamide or mixtures thereof with water and/or alcohol at temperatures of from 30 to 150°C, preferably of from 30 to 100°C in water or alcohol, possibly with the aid of a catalyst usual for aminolysis and condensation reactions.

5. Process for the production of compounds of formula I, claims 1 to 3 (--- being a double bond), characterized in that a 4,5-dihydro-6-vinyl-3(2H)-pyridazinone of formula I (--- being a single bond) is reacted with a dehydration agent such as bromium, selenium dioxide, preferably the sodium salt of 3-nitrobenzene sulfonic acid, in an aqueous-alkaline reaction medium at temperatures ranging from 60 to 100°C.



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

0150463

Application number

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			EP 84116018.7
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. ⁴)
A	DE - A1 - 3 130 251 (NATTERMANN) * Formula I * --	1	C 07 D 403/10 C 07 D 409/14
A	DE - A1 - 3 130 252 (NATTERMANN) * Formula I * --	1	
A	EP - A1 - 0 075 436 (WARNER) * Formula IV * --	1	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 21, November 22, 1982 Columbus, Ohio, USA ISMAIL, M. FEKRY; SHAMS, NABIL A.; MOSTAFA, OMNIA E. "Synthesis of 6-(styryl)pyridazin-3(2H)-ones. page 821, column 1, abstract no. 182 331s & Indian J. Chem., Sect. B, 1982, 21B(4), 371-2 ----	1	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. ⁴) C 07 D 403/00 C 07 D 409/00
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search VIENNA		Date of completion of the search 25-03-1985	Examiner HAMMER
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			